



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **USO Y ABUSO DE BENZODIAZEPINAS**

**Autor:** Zaragoza Vargas, Gloria

**Tutor:** Paloma Bermejo Bescós

**Convocatoria:** Junio 2018

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Resumen.....                                  | 3  |
| 2. Introducción y antecedentes.....              | 4  |
| 3. Objetivos.....                                | 6  |
| 4. Material y métodos.....                       | 7  |
| 5. Resultados y discusión.....                   | 7  |
| 5.1. Aplicaciones terapéuticas.....              | 7  |
| 5.1.1. Insomnio.....                             | 7  |
| 5.1.2. Ansiedad.....                             | 8  |
| 5.1.3. Abstinencia alcohólica.....               | 9  |
| 5.2.Seguridad.....                               | 9  |
| 5.3.Alternativas.....                            | 11 |
| 5.4.Deshabitación.....                           | 13 |
| 5.5.Regulación y comercialización en España..... | 14 |
| 6. Conclusiones.....                             | 16 |
| 7. Bibliografía.....                             | 17 |

## 1. RESUMEN

Actualmente, el alcohol y el tabaco son las sustancias más consumidas en España, seguidas de las benzodiazepinas, lo que lleva a nuestro país a situarse por encima de la media europea en el consumo de ansiolíticos, tras experimentarse un aumento en la prescripción de las mismas a partir de la crisis económica que se inició en el año 2008 <sup>1,2</sup>.

Se trata de un grupo de fármacos que actúan a nivel del receptor GABA<sub>A</sub>, potenciando la actividad de este neurotransmisor del cerebro, ejerciendo un efecto depresor a nivel del sistema nervioso central. Así, la mayor parte de estas prescripciones están destinadas al tratamiento de insomnio y ansiedad, destacando especialmente su consumo en pacientes mayores de setenta años para aliviar problemas relacionados con el sueño.

Como consecuencia de su rapidez de acción, presentan una gran aceptación entre los consumidores, pues sus beneficios son inmediatos; sin embargo, los efectos adversos asociados a su consumo prolongado son muy poco conocidos, lo que los convierte a día de hoy, en uno de los medicamentos más problemáticos, ya que se ha demostrado que a medida que la duración del tratamiento se prolonga en el tiempo, la relación beneficio-riesgo es menos favorable, debido a la posible aparición de dependencia tanto psicológica como física, tolerancia, trastornos cognitivos, riesgos de caídas así como síndrome de abstinencia tras su retirada brusca.

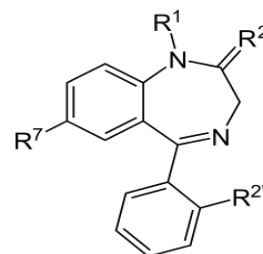
Por todo ello, es necesario informar a los consumidores sobre las aplicaciones terapéuticas de estos fármacos, su pauta posológica así como la correcta duración del tratamiento, pues se trata de medicamentos muy seguros cuando se lleva a cabo su correcta utilización. Además, es necesario destacar la importancia de una adecuada actuación por parte de los facultativos, los cuales, deberán limitar sus prescripciones únicamente a aquellos casos en los que sea necesario, además de llevar un seguimiento de los pacientes para evitar un exceso de consumo, contemplando las distintas alternativas disponibles y promoviendo la deshabitación en aquellos pacientes en los que se detecta una dependencia.

**Palabras clave:** dependencia, exceso, deshabitación

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

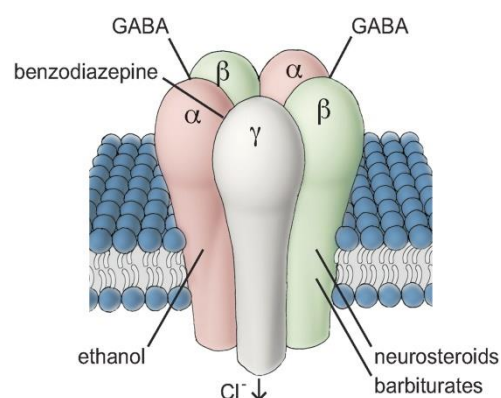
En la actualidad, las benzodiazepinas por su seguridad y eficacia, constituyen el grupo farmacológico de uso más amplio en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad e insomnio.

Se trata de moléculas que presentan un esqueleto común, formado por un anillo de siete miembros junto a un anillo aromático, caracterizadas por tener dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1,4 o 1,5 y siempre sustituidas en la posición siete, bien por un átomo de cloro o por un grupo nitro.



Todas ellas, tienen un perfil de actividad farmacológica común, diferenciándose en sus propiedades farmacocinéticas, las cuales están determinadas por las cuatro posibles sustituciones que pueden ser modificadas en su estructura sin pérdida de actividad. Sin embargo, comparten una marcada liposolubilidad, lo que posibilita una rápida absorción y en consecuencia, el resultado del efecto es prácticamente inmediato, presentándose así, como la mejor opción para el tratamiento de estos trastornos en cortos periodos de tiempo. Además, sufren redistribución, por su afinidad a tejido adiposo, y tras su metabolización, son excretadas en su mayoría, como conjugados en orina<sup>3</sup>.

En relación a su mecanismo de acción, se comportan como moduladores del receptor GABA<sub>A</sub>, situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico. Se trata de una proteína pentamérica transmembrana, formada por cinco subunidades que se asocian conformando en su centro un canal iónico permeable a cloro. De esta forma, las benzodiazepinas se fijan de manera específica a un sitio concreto localizado en el complejo molecular del receptor GABA<sub>A</sub> (en la interfase entre las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ ), dando como resultado una modulación alostérica que permite una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl<sup>-</sup> en respuesta al GABA, permitiendo la entrada de estos iones; esto se traduce en un estado de hiperpolarización de la neurona, disminuyendo así, la neurotransmisión por inhibición de la formación de potenciales de acción. Por lo tanto, potencian los efectos del principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central<sup>4</sup>.



En base a su vida media, las benzodiazepinas las podemos clasificar en tres grupos, de acción ultracorta, corta, intermedia o prolongada, con una duración de acción inferior a las seis horas, de seis a veinticuatro horas, de veinticinco a treinta horas o más de treinta horas respectivamente<sup>5</sup>.

La mayoría produce ansiolisis, sedación, hipnosis, efectos anticonvulsivantes y miorrelajación central, variando su selectividad de acción en función de la dosis, del inicio del efecto y de dicha semivida plasmática, utilizándose a dosis bajas como ansiolíticos, a dosis mayores como hipnosedantes y miorrelajantes y a dosis altas como anticonvulsivantes:

- Acción ansiolítica: se trata del grupo farmacológico de primera línea para el tratamiento de la ansiedad a corto plazo, pues reduce la tensión emocional, sin producir sedación a dosis terapéuticas, permitiendo por tanto, realizar las actividades cotidianas.
- Acción miorrelajante a nivel del sistema nervioso central: implica distintas estructuras como son médula espinal, formación reticular, ganglios basales y cerebelo, siendo deseables también para reducir el tono muscular asociado a la ansiedad nerviosa.
- Acción anticonvulsivante y epiléptica: tanto en convulsiones originadas por agentes tóxicos, convulsiones febriles o síndrome de abstinencia a alcohol y barbitúricos así como en algunos tipos de epilepsia y para revertir el status epiléptico.
- Acción hipnótica: se comportan como inductoras del sueño, pues actúan a distintos niveles, aumentando finalmente el tiempo total de sueño
- Acción anestésica y/o preanestésica: debido a su bajo peso molecular y marcada liposolubilidad pueden acceder rápidamente al tejido cerebral<sup>3</sup>.

A pesar de su marcada seguridad, pues su dosis letal es 1000 veces superior a la dosis terapéutica, pueden producir una serie de reacciones adversas principalmente a nivel del sistema nervioso central como sedación excesiva, hipotonía, somnolencia, disminución de los reflejos, efectos paradójicos (agresividad, irritabilidad), así como amnesia anterógrada y es principalmente, por este último efecto por el que hay tener un seguimiento exhaustivo en pacientes ancianos. No obstante, una de las principales razones por las que surge controversia en la utilización de estos fármacos, es por la aparición de los fenómenos de tolerancia, siendo necesario aumentar la dosis para conseguir el efecto deseado y fenómenos de dependencia sobre todo en tratamientos prolongados, dando lugar a un síndrome de abstinencia tras el cese brusco en su administración<sup>3</sup>.

Hoy en día, se cuestiona la correcta utilización de este grupo farmacológico, debido al enorme abuso que se encuentra de los mismos, fundamentalmente para el tratamiento de la ansiedad e insomnio, donde se recomienda una duración del tratamiento de 2-4 semanas en insomnio y de 8-12 semanas en ansiedad, incluyendo en ambos casos la retirada gradual, tiempo que se excede en la mayoría de los casos, llegando incluso a convertirse en un tratamiento crónico en algunos pacientes<sup>6</sup>.

Por estos motivos, es necesario tomar una serie de precauciones en el consumo de estos fármacos, así como tener en cuenta ciertos casos en los que su utilización estaría contraindicada, tales como personas con riesgo de caída (por posible ataxia), personas ancianas o con deterioro cognitivo (producen amnesia anterógrada), situaciones de embarazo y lactancia pues presentan efecto teratógeno y posibilidad de pasar a leche materna, así como en pacientes con EPOC o asma ya que producen depresión respiratoria. Todas ellas, son situaciones en las que se debe evitar su uso, al igual que en aquellos casos en los que se requiera un tratamiento a largo plazo, siendo necesaria la búsqueda de otras alternativas<sup>7</sup>.

Así, es necesario destacar la preocupante situación en la que se encuentra España, pues el consumo de las mismas se ha disparado, aumentando un 57% en los últimos doce años, no dejando de crecer durante este periodo de tiempo, lo que sitúa a los españoles entre los principales consumidores de Europa. Por ello, es fundamental, hacer un uso responsable de las benzodiazepinas mediante una prescripción prudente de estos medicamentos<sup>8</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

El propósito del presente trabajo es analizar el consumo de benzodiazepinas que existe en la actualidad en los grupos de población de mediana y avanzada edad. Para ello, se va a evaluar la influencia de las mismas en la salud de los consumidores, explicando los beneficios obtenidos con su administración así como los riesgos asociados a su utilización a largo plazo.

Con todo ello, se pretenden conocer sus aplicaciones terapéuticas, pautas posológicas y duración del tratamiento junto a sus limitaciones, con el fin de evitar un abuso de las mismas, mediante la instauración de diferentes medidas y protocolos que conlleven una intervención multidimensional.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUBMED/ SCIENCE DIRECT empleando los siguientes términos relacionados con las benzodiazepinas: “abuse”, “dependence”, “dementia”, “anxiety” “sleep”, “cognitive”, “addiction” “withdrawal” “tolerance”, analizando aquellos ensayos clínicos y artículos científicos más relevantes, realizados entre los años 2000-2018.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Las benzodiazepinas se presentan como la mejor alternativa para el tratamiento de ciertos trastornos que afectan al sistema nervioso central, entre los que destacan ansiedad e insomnio ya que como consecuencia de su rapidez de acción, se logra un rápido alivio inicial de los síntomas.

Sin embargo, es necesario conocer su repercusión entre los consumidores, pues su consumo a largo plazo conlleva una serie de efectos secundarios asociados, convirtiéndolas en unas de las sustancias más adictivas para la población.

### **5.1. Aplicaciones terapéuticas**

#### **5.1.1. Insomnio**

Uno de los principales motivos por el que se recetan las benzodiazepinas es para el tratamiento de la arquitectura del sueño en pacientes con insomnio, pues a corto plazo, por su rapidez de acción, se presentan como los hipnosedantes de elección para la mayoría de los médicos, y es precisamente por este motivo, por el que los pacientes deciden continuar su tratamiento, excediendo la duración establecida, hechos que llevan a su uso prolongado.

No obstante, este abuso trae consigo unos resultados totalmente inesperados en la mayoría de los casos, como son una reducción de los mecanismos para construir sueño profundo y plástico, estableciéndose así una posible situación de insomnio crónico en dichos pacientes sujetos a estas benzodiazepinas; tal y como refleja un estudio realizado en Parma, conformado por 50 pacientes con insomnio crónico a pesar de un tratamiento con benzodiazepinas de larga duración<sup>9</sup>.

Así, un ensayo clínico realizado en la Universidad de Milán en el año 2017, en el que participaron veinte pacientes con diagnóstico de insomnio crónico primario y trece controles,

los cuales se sometieron a una grabación polisomnográfica nocturna completa, ha demostrado que su uso a largo plazo trae consigo una desorganización del sueño, pues se da un aumento de la primera latencia del sueño REM y una reducción del sueño de ondas lentas, lo que supone su peor calidad en estos individuos<sup>10</sup>.

Por ello, se ha investigado el efecto que ocasiona la retirada gradual de estas benzodiazepinas en la arquitectura del sueño, a través de un estudio llevado a cabo en la Universidad de Sao Paulo, del que formaron parte veinticinco pacientes con insomnio persistente que habían estado tomando benzodiazepinas por la noche durante aproximadamente seis años así como dieciocho individuos sanos de la misma edad, concluyendo con un empeoramiento del sueño en las primeras noches tras la suspensión del tratamiento debido a la aparición de insomnio de rebote. Sin embargo, al llevar un seguimiento de estos pacientes, se observa a lo largo del tiempo una mejoría de la calidad subjetiva del sueño en el 90% de los sujetos, debido a una mayor proporción y duración del sueño de ondas lentas, fase en la que hay una mayor relajación y descanso más profundo, llegando a una mejor consolidación del dormir, situación similar a los controles (individuos que nunca han tomado benzodiazepinas)<sup>11</sup>.

### **5.1.2. Ansiedad**

Otra posible aplicación terapéutica de las benzodiazepinas serían los casos de ansiedad, pues en el año 2013, se llevó a cabo una revisión sistemática en la que se compararon estos ansiolíticos con antidepresivos más nuevos prescritos en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social y fobias, demostrando estas benzodiazepinas, mejoras equivalentes o incluso mayores en relación al otro grupo de fármacos. Así, las benzodiazepinas se presentaron como la terapia de elección en cuadros de ansiedad aguda, por su mayor seguridad y tolerabilidad en los pacientes<sup>12</sup>.

No obstante, es necesaria su sustitución por otros fármacos específicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en aquellos trastornos que se excedan en el tiempo, pues se ha demostrado que uno de los principales síntomas durante la reducción gradual de las benzodiazepinas, es la aparición de ansiedad de rebote así como agitación y posible ataque de pánico<sup>11</sup>, hechos que llevan a la Organización Mundial de la Salud a desaconsejar calmar la ansiedad con las mismas ya que pueden ser contraproducentes e incluso retardar la recuperación de un evento traumático<sup>13,14</sup>.

Todo ello, se encuentra en oposición a un ensayo clínico realizado en Estados Unidos, en el que participaron 6949 pacientes que recibían antidepresivos y benzodiazepinas de forma



conjunta y 6949 individuos que únicamente tomaban antidepresivos, demostrando que a pesar de ser muy frecuente la prescripción conjunta de antidepresivos y benzodiazepinas con el fin de prevenir los síntomas de ansiedad a corto plazo, esto se traduciría en una menor adherencia al tratamiento antidepresivo, pues como consecuencia de la mayor rapidez de acción de estas benzodiazepinas, los pacientes abandonan el consumo de estos fármacos<sup>15</sup>.

### **5.1.3. Abstinencia alcohólica**

Así mismo, otro de los motivos frecuentes por el que se prescribe este grupo de fármacos, se corresponde con el tratamiento de los síntomas relacionados con la abstinencia alcohólica, sin embargo, se ha establecido la posibilidad de obtener dichos resultados óptimos en estos pacientes mediante la aplicación de otras estrategias que no conlleven abuso, pues en casos de antecedentes de sustancias adictivas, estas benzodiazepinas están asociadas con un potencial abuso así como dependencia en la mayoría de los casos, existiendo por tanto una doble dependencia en estos pacientes, lo que hace más difícil llevar a cabo un tratamiento de los mismos.

De esta forma, en base a un estudio efectuado en España, constituido por 401 pacientes alcohólicos ingresados por desintoxicación, en el que se comparan a los que abusaban de las benzodiazepinas y a los que no las consumían; se refleja un mayor deterioro cognitivo en los primeros pacientes, especialmente en los hombres, pues llevan una administración de benzodiazepinas posterior al consumo de alcohol a diferencia de las mujeres con problemas de alcoholismo en las que se ha observado un menor deterioro cognitivo pues el consumo de benzodiazepinas es previo o simultáneo al del alcohol en respuesta a la presencia de trastornos psiquiátricos y de personalidad, no existiendo por tanto, esa doble dependencia difícil de tratar<sup>16,17</sup>.

## **5.2. Seguridad**

A pesar de que se confirma la seguridad de estos fármacos, pues es muy difícil que el consumo único de estas sustancias pueda causar la muerte, se ha observado que el mayor porcentaje de urgencias en los hospitales así como muertes relacionadas con el consumo de drogas de abuso reside en las benzodiazepinas cuando se lleva a cabo un consumo conjunto con el alcohol debido a que éste potencia los efectos depresores del sistema nervioso central de este grupo farmacológico<sup>18</sup>.

Además, a pesar de que el consumo de estos fármacos en la población adolescente es menor, un uso apropiado y con receta médica no se asocia con trastornos por abuso de sustancias en edad avanzada, lo que reforzaría su seguridad, sin embargo, tras la realización de un estudio descrito por investigadores de Estados Unidos en el que se siguieron longitudinalmente desde la adolescencia hasta la edad adulta a 8373 participantes, se demostró que un uso no sujeto a prescripciones médicas en la adolescencia puede ser causa de un abuso de cannabis, alcohol u otras drogas una vez pasada la adolescencia<sup>19</sup>.

En cambio, uno de los principales problemas que plantea el uso crónico de las benzodiazepinas se corresponde con la aparición de fenómenos de tolerancia, pues tras su consumo continuado es necesario aumentar la dosis en estos pacientes para conseguir los mismos resultados, hecho que se observa fundamentalmente cuando se buscan unos efectos inductores del sueño. Por ello, se ha intentado trabajar en este hecho, aunque a día de hoy, se desconoce el mecanismo concreto por el cual se da esta reacción adversa, concluyendo la mayoría de los informes en diferentes procesos que inducen cambios en estos receptores GABA<sub>A</sub>, perdiendo así los pacientes sensibilidad a sus dosis habituales de benzodiazepinas<sup>20</sup>.

Por otra parte, se ha confirmado que las benzodiazepinas inducen deterioro cognitivo debido a una reducción de los receptores de GABA a nivel cerebral así como de su regulación como consecuencia de su consumo crónico aunque las bases moleculares de estos cambios están aún por definir<sup>3</sup>.

Si bien, no ha sido posible establecer una relación causa-efecto en la aparición de la enfermedad del Alzheimer, se ha podido demostrar que el consumo de benzodiazepinas, incrementa el riesgo de demencia hasta en un 60%, presentándose así como un marcador de riesgo en personas mayores de 65 años que tomen benzodiazepinas de vida media larga en periodos superiores a los tres meses<sup>21</sup>.

Finalmente, las benzodiazepinas presentan un elevado poder adictivo, lo que se refleja en la aparición de síndrome de abstinencia mostrando síntomas tales como elevación de la presión arterial, taquicardia, sudoración así como ansiedad e insomnio de rebote cuando se lleva a cabo una retirada de las mismas en consumidores crónicos, hechos que llevan a cuestionar su seguridad<sup>11</sup>.

### 5.3. Alternativas

Con el fin de reducir la aparición de los efectos adversos asociados a estas benzodiazepinas, se está resaltando la importancia de otros fármacos en el tratamiento a largo plazo de ansiedad e insomnio fundamentalmente.

Así, en lo relativo al insomnio, se ha comprobado lo relevante que es, establecer la causa del mismo antes de la administración de hipnóticos, pues un porcentaje alto de las situaciones viene dado por el consumo de alcohol o de drogas de abuso así como por trastornos físicos o psiquiátricos<sup>5</sup>.

Una de las mejores alternativas en estos casos, es instaurar medidas de higiene de sueño entre los pacientes con insomnio pues se han relacionado indirectamente las mismas con la calidad de vida y de sueño, así como con síntomas depresivos y somnolencia diurna. Además, se presentan como una importante ayuda en aquellos sujetos que estén siguiendo una pauta de deshabitación de benzodiazepinas (**Figura 1**). Estableciendo, otra estrategia en el tratamiento de estos trastornos, sin necesidad de administrar fármacos, con el fin de evitar sus efectos secundarios asociados <sup>22</sup>.

#### **Figura 1: Medidas de higiene del sueño**

1. Despertarse y acostarse todos los días a la misma hora
2. Limitar el tiempo diario en cama al tiempo necesario de sueño (7,5-8 horas)
3. Suprimir la ingesta de sustancias con efecto activador o estimulador del SNC
4. Evitar largas siestas durante el día
5. Realizar ejercicio físico, evitando las últimas horas del día por su efecto excitante
6. Evitar actividades excitantes en las horas previas al acostarse
7. Tomar baños de agua a temperatura corporal por su efecto relajante
8. Comer a horas regulares y evitar comidas copiosas cerca de la hora de acostarse
9. Practicar ejercicios de relajación antes de acostarse
10. Mantener condiciones ambientales adecuadas para dormir (temperatura, ruidos, luz, dureza de la cama...)

Otra de las opciones, serían los llamados fármacos Z como el zolpidem o zaleplón, los cuales a pesar de tener una estructura no benzodiazepínica, presentan un mecanismo de acción similar, actuando sobre el receptor GABA<sub>A</sub>, ya que se trata de sustancias, que en teoría, producen pocos efectos de abstinencia, insomnio de rebote mínimo y tolerancia escasa con el uso prolongado. Además de estas posibles ventajas, se trata de fármacos con una semivida de eliminación corta, reduciendo la latencia del sueño sin modificar la arquitectura del mismo así como los efectos residuales durante el día<sup>3</sup>.

Sin embargo, en los últimos años, se ha comprobado que presentan unos efectos secundarios similares a los ocasionados por la utilización de benzodiazepinas, mostrando una relación beneficio/riesgo poco favorable a largo plazo, estableciendo por tanto, la importancia de su seguimiento en la utilización, llegando a ser clasificados por NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) en el año 2014 como “medicamentos sin ventajas frente a las benzodiazepinas”<sup>22</sup>.

Por tanto, a día de hoy, existe una controversia en su utilización, situándose su consumo por debajo de las benzodiazepinas entre la población, coincidiendo únicamente en llevar a cabo su prescripción en pacientes en los que esté prohibida la administración de benzodiazepinas por sus efectos residuales, tales como militares o conductores de maquinaria<sup>3</sup>.

Otro de los fármacos que se pueden utilizar para tratar este trastorno serían los antihistamínicos con propiedades sedantes, en aquel insomnio leve de forma ocasional ya que por su mecanismo de acción pueden afectar al rendimiento del día siguiente, presentando por tanto, un efecto residual. Además, presentan una limitación como es su rápida tolerancia hipnótica, presentando insomnio de rebote tras la retirada brusca de los mismos<sup>3</sup>.

Por último, es muy frecuente recurrir a la administración de melatonina, pues se trata de una hormona que secreta la glándula pineal, ayudando a mantener el ritmo circadiano en el que se desarrolla el ciclo de sueño-vigilia normal; pues a pesar de su ligera capacidad inductora se ha demostrado su eficacia a largo plazo en casos de insomnio modesto, sin manifestar efectos adversos asociados a su utilización<sup>23</sup>. Además, se presenta como la terapia de elección para reducir la dependencia a benzodiazepinas, pues favorece el estado de alerta y calidad del sueño en aproximadamente la mitad de los pacientes en los que se aplica durante la suspensión de las mismas, lo que sugiere seguir investigando en este ámbito<sup>24</sup>.

Siguiendo en esta línea, como consecuencia de los óptimos resultados en la calidad del sueño tras dicha suspensión, se ha intentado investigar la aplicación de diferentes estrategias en el momento de la retirada, como puede ser la utilización de valeriana, pues un estudio descrito por la Universidad de Sao Paulo, en el que intervinieron diecinueve pacientes con insomnio crónico que habían estado tomando benzodiazepinas por la noche y dieciocho individuos sanos de edades similares, ha demostrado que por su cierto efecto ansiolítico y ligera mejoría al despertar tras el inicio del sueño, podría presentarse como factor positivo en la abstinencia a estas benzodiazepinas, a pesar de que no promueve un inicio de sueño más rápido,

existiendo por tanto una controversia en su utilización, pues no hay estudios que establecen con claridad su efecto en consumidores crónicos con insomnio<sup>25</sup>.

Por otro lado, entre los posibles tratamientos destinados a hacer frente a la ansiedad en estos pacientes, se encuentran los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, los cuales han demostrado un menor potencial de dependencia que las benzodiazepinas, por lo que se señalan como el tratamiento de elección en casos de ansiedad generalizada principalmente en situaciones con problemas de adicción o dependencia. Además, los antidepresivos tricíclicos pueden producir somnolencia, permitiendo tratar así este doble problema en los pacientes<sup>5,26</sup>.

#### **5.4. Deshabitación**

A día de hoy, con el objetivo principal de reducir el consumo de benzodiazepinas por parte de los pacientes, se establece un protocolo de deshabitación basado en una disminución gradual de la dosis total diaria entre un 10-25% durante un periodo comprendido entre las cuatro y diez semanas con el ansiolítico habitual o bien sustituir por una dosis equivalente de una benzodiazepina de vida media larga como puede ser el diazepam, por su menor poder adictivo en relación a las benzodiazepinas de mayor consumo entre la población que suelen ser de vida media corta (alprazolam, lorazepam)<sup>22</sup>.

Se ha demostrado, que en aquellos pacientes en los que la suspensión del tratamiento ha tenido éxito, se produce una mejora en los aspectos cognitivos y psicomotores, desarrollándose menos efectos adversos<sup>22</sup>.

En casos en los que aparezcan síntomas de abstinencia se ha de mantener esa dosis hasta su desaparición, continuando posteriormente con las pautas establecidas en dicha deshabitación<sup>27</sup>. No obstante, existen ciertos pacientes con síntomas de abstinencia/retirada persistentes en el tiempo o bien con unos niveles de dependencia muy elevados, en los que se distingue un fracaso de la estrategia de retirada, estableciendo como alternativa en los mismos, un tratamiento intermitente en lugar de continuo, pues en estos caso, los beneficios del tratamiento superan los efectos negativos derivados de su utilización<sup>28</sup>.

Con el fin de evaluar el grado de dependencia, se ha publicado un test de predicción de dependencia a hipnóticos (**Figura 2**), a través del cual se pueden establecer las pautas a seguir en esta deshabitación de forma individual, según las características del paciente.

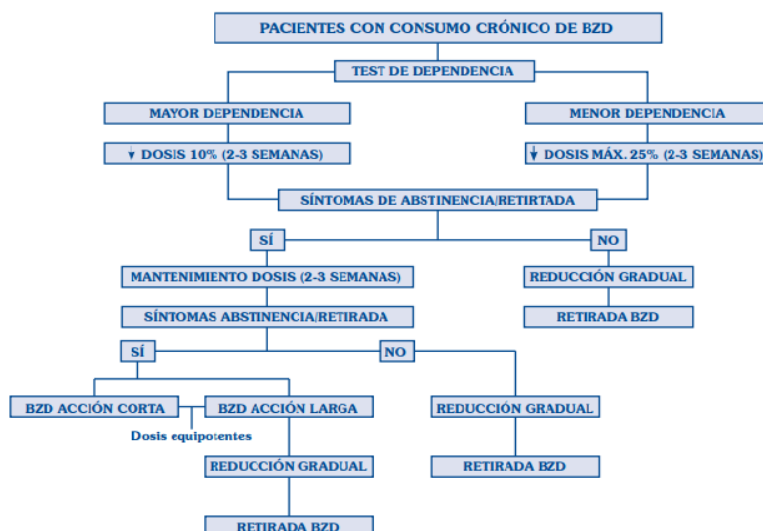
**Figura 2 : Test de predicción de dependencia a hipnóticos**

| PARÁMETROS  | PUNTOS | <b>Resultados</b><br><br><b>1-4:</b> Cierta riesgo de dependencia.<br>Retirada gradual mínimo 2 semanas<br><br><b>5-8:</b> Elevado riesgo de dependencia.<br>Retirada gradual entre 4-12 semanas<br><br><b>8-13:</b> Dependencia presente. Programa de retirada individualizado |
|---|--------|---|
| Benzodiazepina  | 3      |   |
| Dosis superiores a la dosis media   | 2      |   |
| Duración > 3 meses  | 2      |   |
| Personalidad dependiente o antecedentes de dependencia a drogas o alcohol | 2      |   |
| Vida media corta (<8 horas)   | 2      |   |
| Evidencia de tolerancia o aumento de dosis                                | 2      |   |

El éxito de estas estrategias de deshabitación viene marcado por una intervención multidimensional, pues se requiere una carta informada al paciente en la que figuren los efectos secundarios de su utilización así como las pautas para abandonar su consumo y por otro lado, es necesaria la participación de distintos profesionales de la salud, tales como médicos, farmacéuticos o enfermeros que lleven un seguimiento de estos candidatos así como de psiquiatras con el fin de proporcionar un apoyo psicológico<sup>22</sup>.

Se han publicado distintos protocolos de actuación para llevar a cabo una retirada de las benzodiazepinas en aquellos pacientes que las consumen de forma crónica (**Figura 3**):

**Figura 3: Protocolo de deshabitación de BZD**



### 5.5. Regulación y comercialización en España

Se ha demostrado que hasta en un 82,5% de los casos se excede la duración del tratamiento, hechos que llevan a pensar que nos encontramos ante una adicción invisible, llegando incluso

a ser cuestionadas por algunos investigadores, pues su consumo a largo plazo conlleva dependencia en la mayoría de los pacientes<sup>13</sup>, siendo muy frecuente la automedicación entre la población<sup>2</sup>.

Como consecuencia del elevado consumo de benzodiazepinas en nuestro país, pues en el año 2015, un 18.7% de la población con edades comprendidas entre los 15-64 años reconoció haber tomado alguno de estos fármacos en su vida<sup>29</sup>, se realizó un estudio en el 2017, en el que participaron diferentes centros de atención primaria europeos, con el fin de determinar cuáles son los factores relacionados con el consumo a largo plazo, seleccionando de sus bases de datos aquellos individuos que presentaban depresión, ansiedad o insomnio, a los cuales se prescribieron benzodiazepinas durante periodos de tiempo superiores a los tres meses. De esta forma, se pueden destacar aspectos socio-demográficos, entre los que se encuentran la edad avanzada de los pacientes, ingresos económicos medio-bajos, estado educativo medio, no presentar bienestar social, así como ausencia de estructura familiar y presencia de dolores crónicos o enfermedades en la vejez, situaciones en las que se debería sustituir el consumo de dichas benzodiazepinas por el consumo de otros psicótopos<sup>30,31</sup>.

No obstante, se percibe un consumo más elevado en las mujeres con respecto a los hombres, principalmente entre las mujeres viudas, divorciadas, madres de dos hijos o más, amas de casa o aquellas con estudios básicos, pues presentan un mayor malestar emocional<sup>29</sup>.

Además, se han investigado las prescripciones de estos fármacos realizadas por los facultativos, revelando que la mayoría de ellas proceden de centros de atención primaria mientras que tan solo un 10% tienen su origen en centros especialistas, lo que para algunos investigadores podría reflejar un desequilibrio entre el conocimiento de médicos sobre las benzodiazepinas y su uso en la práctica clínica. Igualmente, un estudio realizado en Japón, en el que se utilizaron registros de prescripción de benzodiazepinas de 92005 personas durante 12 años, ha demostrado que en un porcentaje elevado de estos pacientes, no se lleva a cabo un seguimiento del consumo de estas benzodiazepinas por parte del médico prescriptor, contribuyendo por tanto, a un abuso por parte de los pacientes<sup>32,33</sup>.

Por ello, uno de los principales puntos que habría que tratar para evitar su uso excesivo, sería una correcta formación de los facultativos para paliar los síntomas de ansiedad e insomnio en los pacientes evitando estos fármacos, pues únicamente son útiles para un alivio inicial de estos cuadros, demostrando que a medida que el tratamiento se prolonga, la relación beneficio/riesgo se hace menos favorable o incluso adversa, disminuyendo su eficacia y

aumentando los riesgos, tales como dependencia, adicción, tolerancia, deterioro cognitivo, demencia.<sup>6,34</sup>

Ahora bien, tal y como se ha mencionado, uno de los grupos en el que tienen una mayor repercusión estos fármacos es en las personas con una edad superior a los 65 años, los cuales representan los principales consumidores y a su vez, son los más susceptibles de desarrollar estos eventos adversos. Por tanto, se trata de una absoluta incongruencia que ha sido explicada como una falta de conexión entre médico-paciente por una incorrecta atención en la consulta médica, pues se ha visto que muchos de estos ancianos presentan cuadros de ansiedad e insomnio enmascarados que deberían ser tratados por facultativos especialistas a través de grupos farmacológicos más específicos<sup>34</sup>. Todo ello, sumado a que en la mayoría de los casos, no se prescribe la benzodiazepina adecuada, ya que estos pacientes, presentan las reacciones del metabolismo de fase 1 deterioradas, existiendo un posible problema de acumulación de las mismas, por lo que se recomienda la administración de lorazepam en aquellos casos en los que sea necesario, pues al estar hidroxilada, se metaboliza únicamente por reacciones de conjugación (metabolismo de fase 2), evitando la aparición de efectos adversos<sup>35</sup>.

Además, no solo son consumidas por la población de edad avanzada, pues también son muy frecuentes entre los individuos de mediana edad, lo que lleva a destacar la importancia de una adecuada formación de los consumidores, pues se ha demostrado que uno de los factores que favorece esta dependencia, se corresponde con un nivel educativo medio-bajo. Así, una vez que sean conocedores de los riesgos derivados de su uso a largo plazo, se evitaría un abuso de estas benzodiazepinas por miedo a desarrollar dependencia u otros eventos adversos<sup>14,31</sup>.

Por otro lado, es importante destacar que entre la población de mediana edad, la mayoría de prescripciones en tratamientos de larga duración se corresponden fundamentalmente con benzodiazepinas de vida media corta tales como lorazepam y alprazolam, las cuales a pesar de minimizar la somnolencia y sedación residual, presentan un mayor poder de adicción<sup>33</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

En base a todos los resultados anteriores, la situación actual podría resumirse en un exceso en el consumo de benzodiazepinas por parte de la población, en el que desempeñan un papel importante tanto el médico, al prescribir dichos ansiolíticos en situaciones en las que existen



mejores alternativas para el tratamiento de estos trastornos y no llevar el seguimiento requerido, como los pacientes ya que reflejan una clara tendencia a su consumo, pues debido a su rapidez de acción, los efectos buscados con estos fármacos son inmediatos.

Todo ello, unido a su elevado poder adictivo y a una relación beneficio/riesgo desfavorable a medida que se prolonga su tratamiento, hace necesario limitar estas prescripciones por parte de los facultativos a aquellas situaciones en las que los pacientes presenten una ansiedad o insomnio severo, en la dosis efectiva lo más baja posible y en un periodo de tiempo limitado, de 2 a 4 semanas en casos de insomnio o de 8 a 12 semanas en ansiedad, incluyendo en ambos casos su retirada gradual que ha de ser progresiva. Además no hay que olvidar que los ancianos presentan mayor susceptibilidad a estos efectos adversos, tales como principios de demencia y mayor riesgo de caídas, exigiendo en ellos un seguimiento estricto de estos tratamientos.

Así, se pone de manifiesto la necesidad urgente de modificar esta situación, pues nos encontramos ante una absoluta incongruencia, convirtiéndose estos fármacos en uno de los fármacos que causan mayor adicción entre los consumidores.

Por tanto, es obligatorio emprender diferentes medidas tanto en las prescripciones, entre las que se encontrarían una mayor formación de los facultativos a través de una colaboración activa con los farmacéuticos, pues son los verdaderos expertos de los medicamentos, como en la educación sanitaria de la población, con el fin de que sea conocedora de los riesgos asociados a su consumo a largo plazo, con el objetivo principal de evitar un abuso de estas benzodiazepinas.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Los hipnosedantes son la tercera sustancia más consumida en España-Encuesta EDADES 2013-2014. Infocop [internet]. 2015. Disponible en: <https://www.infocop.es/view-article.asp?id=5649>
2. Rodríguez Sánchez V. Una adicción invisible: Práctica de prescripción y representaciones sociales del consumo de benzodiazepinas desde el enfoque de género. [Tesis doctoral]. Elche: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2017.

3. Whalen K, Finkel R, Panavelil A. Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. En: Harvey RA, editor. Farmacología. 6ª ed. España: Wolters Kluwer. 2015. p. 121-135.
4. Hurlé MA, Monti J, Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. En: Flórez J, director. Farmacología humana. 6ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 447-465.
5. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Sistema nervioso. En: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editores. Rang y Dale. Farmacología. 8ª ed. España: Elsevier. 2016. p. 536-546.
6. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the care on downers: The evidence of risks, benefits and alternatives. J Clin Med. 2018; 7 (2): 1-22.
7. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. En: Bousoño M, Arango C, Bascarán MT, Bobes J, editores. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. España: Panamericana. 2008. p. 275-290.
8. El consumo de ansiolíticos se dispara en España. OCU [internet]. 2016. Disponible en: <https://www.ocu.org/salud/medicamentos/noticias/demasiados-ansioliticos?p=1>
9. Scaglione F, Vampini C, Parrino L, Zanetti O. La gestione dell'insonnia nel paziente anziano: dalla farmacología alla depressione sottosoglia. Riv Psichiatr. 2018; 53 (1): 5-17.
10. Manconi M, Ferri R, Miano S, Maestri M, Bottasini V. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. Clin Neurophysiol. 2017; 128 (6): 875-881.
11. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. J Psychiatr Res. 2004; 38(3): 327-334.
12. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava G. Efficacy and Tolerability of Benzodiazepines Versus Antidepressants in Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychotherapy and Psychosomatics. 2013; 82 (6): 355-362.
13. La OMS desaconseja calmar la ansiedad con benzodiazepinas. EFESALUD. 2013. Disponible en: <https://www.efesalud.com/la-oms-desaconseja-calmar-la-ansiedad-con-benzodiazepinas/>

14. Laurito LD, Loureiro CP, Dias RV, Vigne P, De Menezes GB. Predictors of benzodiazepine use in a transdiagnostic sample of panic disorder, social anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*. 2018; 262: 237-245.
15. Chung-Hsuen W, Farley JF, Gaynes BN. Evaluating the association of initial benzodiazepine use and antidepressant adherence among adults with anxiety disorders. *J Exp Clin Med*. 2012; 4(6): 338-334.
16. Gjertsen Klemp M, Nilsen Ellen M, Bachs L, Bjoner T, Hoiseth G. Benzodiazepine treatment for drug-dependent subjects. *NIPH*. 2007; 246: 1-7.
17. Monrás M, Mondón S, Jou J. Consumo de tranquilizantes en pacientes alcohólicos y su relación con los trastornos de personalidad y el deterioro neuropsicológico. *Med Clin*. 2008; 130 (18): 693-695.
18. Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA. Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths. *MMWR*. 2014; 63 (40): 881-885.
19. McCabe Sean E, Veliz P, Boyd CJ, Schulenberg JE. Medical and nonmedical use of prescription sedatives and anxiolytics: adolescents' use and substance use disorder symptoms in adulthood. *Addict Behav*. 2017; 65: 296-301.
20. Gravielle MC. Activation-induced regulation of GABA<sub>A</sub> receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacological Research*. 2016; 109: 92-100.
21. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014; 349: 1-10.
22. Andía Azparren A, Romero García I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. 2014; 22 (2): 1-13.
23. Zwart T, Smits M, Egberts T, Rademaker C, Van Geijlswijk I. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare*. 2018; 6 (1): 1-23.
24. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Brusco LI, Vigo DE. Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. *Pharmacological Research*. 2016; 109: 12-23.

25. Poyares DR, Guillemineault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26 (3): 539-545.
26. Bielli A, Bacci P, Bruno G, Calisto N, Navarro S. La controversia científico-técnica sobre las benzodiazepinas en profesionales de la salud pública de Uruguay. *Physis*. 2017; 4 (27): 933-958.
27. Loscertales HR, Wentzky V, Dürsteler K, Strasser J, Hersberger KE. Successful withdrawal from high-dose benzodiazepine in a young patient through electronic monitoring of polypharmacy: a case report in an ambulatory setting. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017; 7(5):181-187.
28. Vicens Caldentey C, Fiol Gelabert F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *IT del Sistema Nacional de Salud*. 2008; 32 (2): 52-57.
29. Mataud Aznar MP, García Pérez L, Bethencourt Pérez MI, Rodríguez-Wangüemert C. Género y uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España. *Journal of Feminist, Gender and Women Studies*. 2017; 5: 23-31.
30. Miranda José A. Benzodiazepinas: Usos e abusos. *Rev Port Clin Geral*. 2000; 16:355-357.
31. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Research*. 2017; 249: 221-225.
32. Hata T, Kanazawa T, Hamada T, Nishihara M, Bush AI, Yoneda H. What can predict and prevent the long-term use of benzodiazepines? *J Psychiatr R*. 2018; 97: 94-100.
33. Granados Menéndez I, Salinero Fort MA, Palomo Ancillo M, Aliaga Gutiérrez L, García Escalonilla C. Adecuación del uso de las benzodiazepinas, zolpidem y zopiclona en problemas atendidos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2006; 38 (3): 159-164.
34. Fernández Álvarez T, Gómez Castro MJ, Morente Baidés C, Fernández Martínez J. Factores que influyen en la prescripción de benzodiazepinas y acciones para mejorar su uso: un estudio Delphi en médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 2002; 30 (5): 297-303.
35. Velert Vila J, Velert Vila MM, Salar Ibáñez L, Avellana Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiazepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico-farmacéutico. *Aten Primaria*. 2012; 44 (7): 402-410.